

Abstrakt

Úvod: Metamfetamin (MA) patří do skupiny psychostimulancií s centrálním stimulačním a anorektickým účinkem. Bylo zjištěno, že právě MA je nejčastěji zneužívanou drogou závislých těhotných žen. Zneužívání MA u matky může zapříčinit zhoršené mateřské chování a opožděný vývoj potomků. Prenatální aplikace MA může vést i k dlouhodobým změnám v chování, kognici a sociální interakci. Drogy podávané matce mají také dlouhodobý vliv na stresovou odpověď potomků. Stres a drogová závislost jsou tedy úzce spojeny. U dětí je perinatální stres spojen se změnami v učení a paměti, v chování, s fyzickými a emocionální problémy či autismem. U dospělých pak s depresí a vznikem schizofrenie. U zvířat snižuje perinatální stres sociální hru a sociální chování, zvyšuje úzkost a zhoršuje kognitivní funkce.

Cíl: Cílem této disertační práce bylo zjistit vliv perinatálních faktorů, jako jsou prenatální MA/stres a/nebo časně postnatální stres, na senzomotorický vývoj mláďat, chování jejich matek v období laktace, sociální chování a hladinu oxytocinu v juvenilním období mláďat a následně na kognitivní funkce a chování exponovaných potomků v dospělosti. U potomků jsme dále sledovali možnou senzitivizaci téže drogy (MA) v pozdějším období.

Metodika: Samice potkanů kmene Wistar byly rozděleny do tří skupin, kterým bylo denně po celou dobu gestace injekčně (s.c.) aplikován: 1) MA v dávce 5 mg/kg; 2) fyziologický roztok (SA) o 1 ml/kg; a dále 3) kontrolní skupina bez injekční aplikace (C). Každá skupina samic (MA, SA, C) byla dále rozdělena na čtyři podskupiny, na které byl denně v postnatální dny (PD) mláďat PD 1-21 aplikován různý typ stresoru: I) sociální stres prostřednictvím 3h mateřské separace (S); II) fyzikální stres prostřednictvím plavání matek ve studené vodě (5°C) po dobu 5 minut (W); III) kombinace obou výše vypsáných stresorů (SW); a IV) kontrolní nestresovaná skupina (N). Mláďata byla v PD 21 oddělena od své matky, rozdělena dle pohlaví do skupin a ustájena ve skupinách až do dospělosti. Testováno bylo 8-10 jedinců z každé skupiny. U testů aplikovaných po odstavení mláďat jsme dále sledovali možnou senzitivizaci téže drogy (MA, 1 mg/kg) v den samotného testu s kontrolní skupinou s akutním SA (1 ml/kg). Mláďata (samci i samice) jsme testovali na senzomotorický vývoj a u jejich matek jsme sledovali mateřské chování v období laktace. Juvenilní potomky jsme pak testovali behaviorálním testem Sociální hra a provedli biochemické stanovení hladiny periferního plazmatického oxytocinu u juvenilních samic. Dospělé potomstvo jsme následně testovali v behaviorálních testech Otevřená aréna (OF), Vyvýšené křížové bludiště (EPM) a Morrisovo vodního bludiště (MWM).

Výsledky: Naše výsledky naznačují, že kombinace prenatalního MA/stresu a mateřských postnatálních stresorů narušuje mateřské chování a časný sensorimotorický vývoj mláďat. Zdá se ovšem, že rozhodujícím faktorem je v tomto případě expozice MA během březosti. Prenatální expozice MA/stresu neměla vliv na sociální hru či sociální exploraci dvou neznámých potkanů v juvenilním věku. Také u postnatálního stresu, bez rozdílu typu stresoru, se neukázal významný vliv na sociální hru juvenilních potkanů. Nicméně akutní droga 45 minut před samotným testem výrazně utlumila sociální chování, ať už sociální hru či sociální exploraci páru zvířat. Juvenilní samice laboratorního potkana byly také významně aktivnější při sociální hře ve srovnání se samci. Časně postnatální stres může snížit sekreci oxytocinu, mírný prenatalní stres však může tomuto efektu předejít. U prenatalních kontrol pak akutní MA stimulovala basální hladinu plazmatického oxytocinu. Naše výsledky dále ukazují, že časně postnatální stres, podobně jako akutní užití MA v dospělosti může snižovat míru úzkostného chování u dospělých samců laboratorního potkana v OF a EPM bez ohledu na prenatalní vlivy. Co se týče kognitivních funkcí, prenatalní expozice MA či stresu nemusí vést k významnému ovlivnění učení a paměti zvířete, jak se ukázalo v testu MWM. Nicméně naopak tomu je u časně postnatálního sociálního stresoru (S), který kognitivní funkce zhoršil nejvíce. Naše výsledky dále naznačují, že aplikace MA v dospělosti zlepšuje výkon zaměřující se na učení a paměť, a to v závislosti na postnatálním stresoru.

Závěr: Na základě výsledků z naší práce jsme dospěli k závěru, že sledované perinatální faktory ovlivňují dané funkce jedince různě. Užívání MA *in utero* má největší vliv na sensorimotorický vývoj mláďat, chování jejich matek v období laktace a vede ke zvýšení hladin oxytocinu. Naše data dále poukazují na významnou modulární roli mírného prenatalního stresu v případě odpovědi oxytocinu na postnatální stres a akutní drogu v dospělosti. Časně postnatální stres může narušit vývoj mláďat a dále snížit hladinu oxytocinu v juvenilním věku zvířat. Jeho vliv na chování a kognitivní funkce dospělého jedince je však významnější než vliv prenatalních faktorů. Akutní aplikace MA v den testu tlumí sociální chování páru zvířat bez ohledu na perinatální faktory a zvyšuje hladinu oxytocinu v závislosti na prenatalní expozici droze/stresu. Akutní MA také snižuje úzkostné chování a zlepšuje některé kognitivní funkce v závislosti na typu postnatálního stresoru.